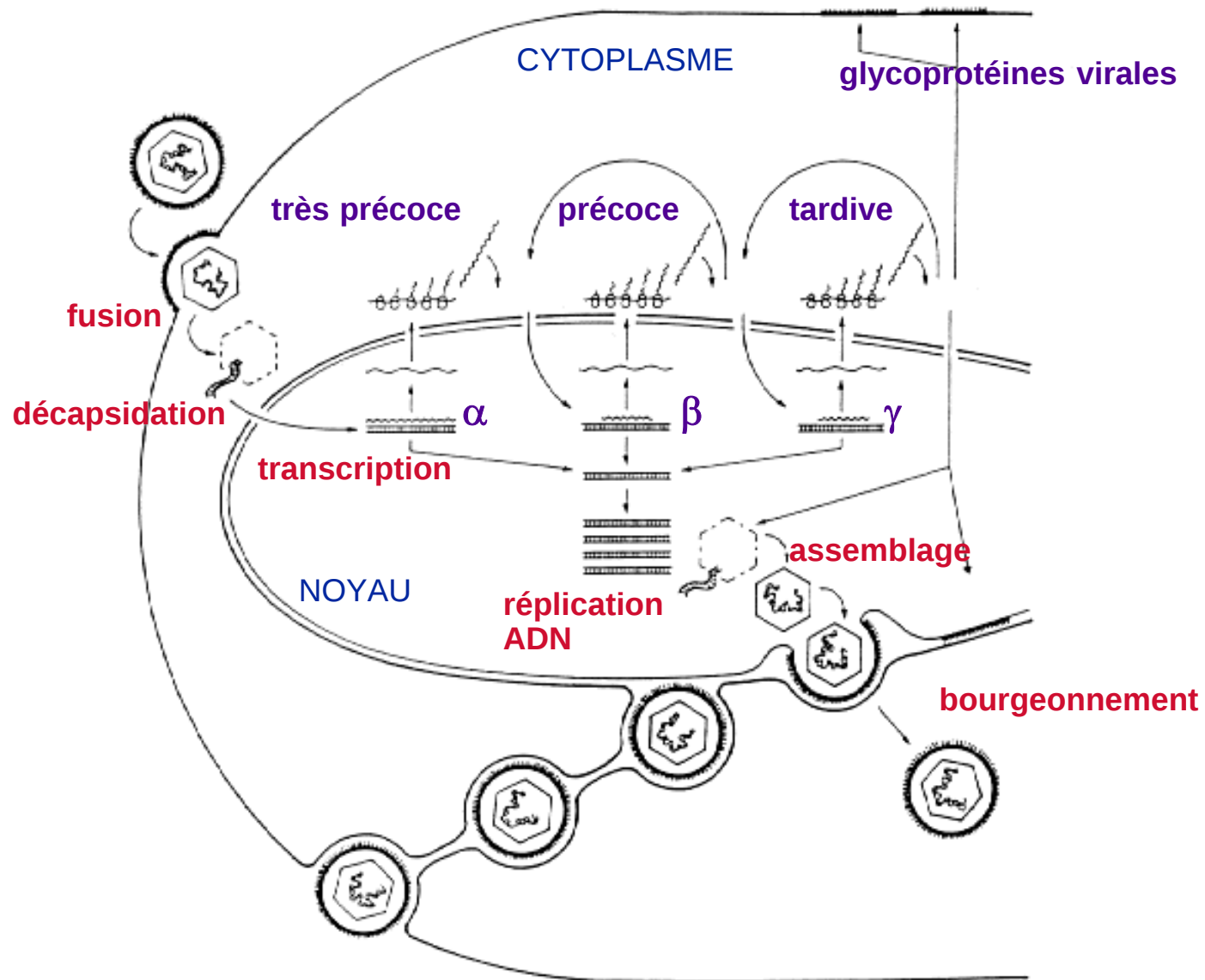


Physiopathologie de l'infection herpétique

Epidémiologie

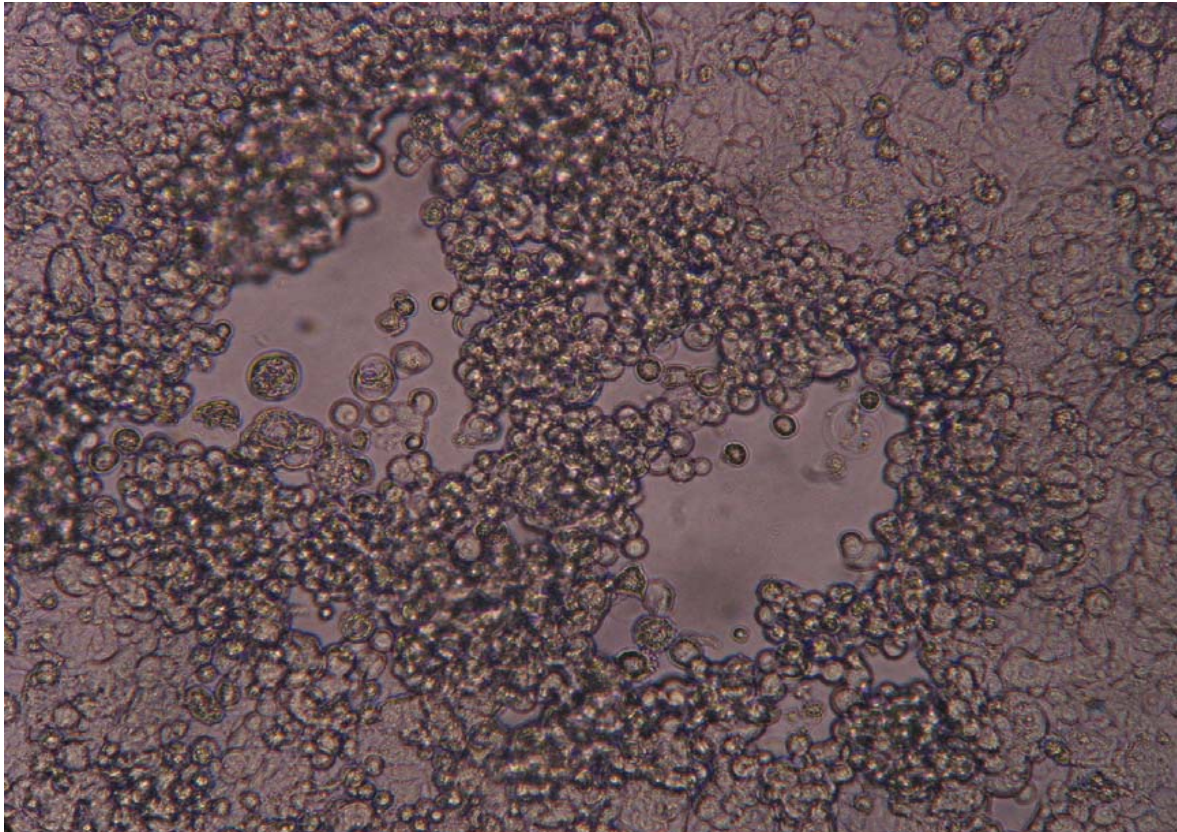
- HSV-1 : bouche, œil, cerveau
67 % des adultes (conditions socio-économiques)
acquisition : première enfance, jeunes adultes
- HSV-2 : sphère génitale, méninges
16 % des adultes
acquisition : MST

CYCLE DE REPLICATION



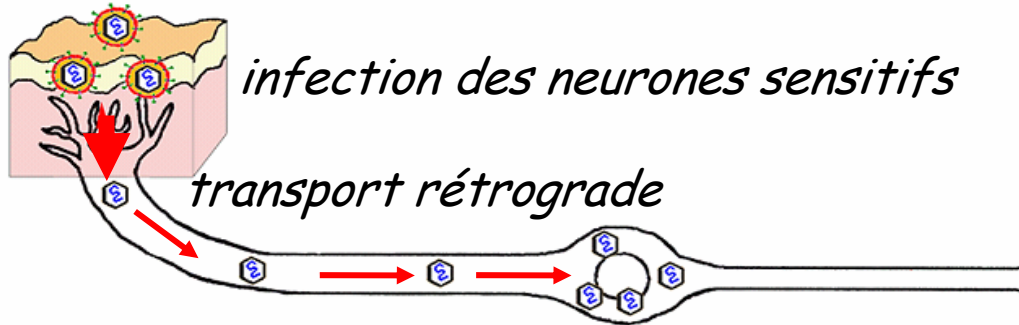
Effet cytopathique de HSV-1 en culture

cellules arrondies, ballonnées, décollement en foyers arrondis



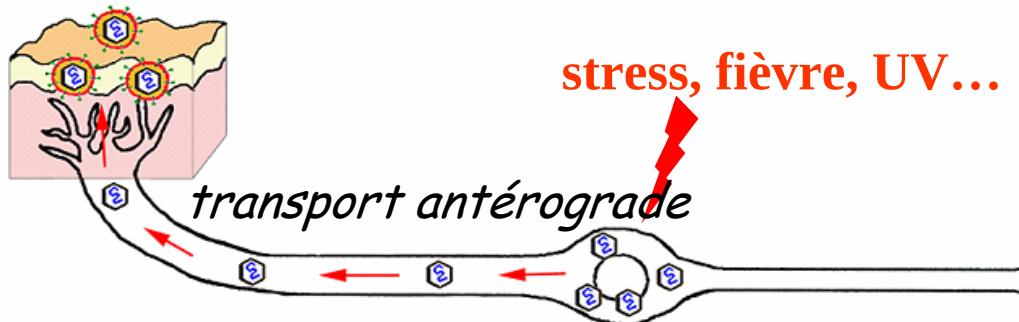
HSV : cycle biologique

1. Infection de la peau et des muqueuses



2. Latence dans ganglions sensitifs

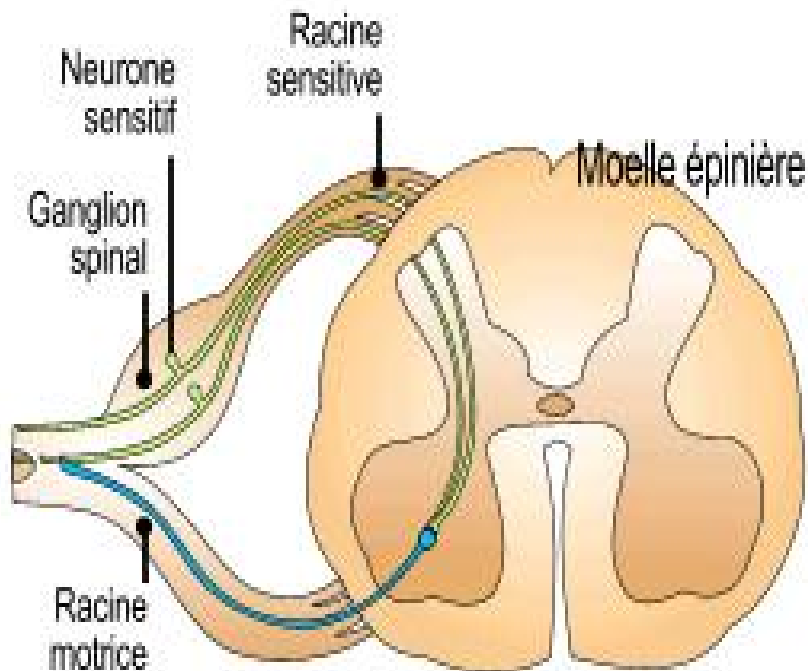
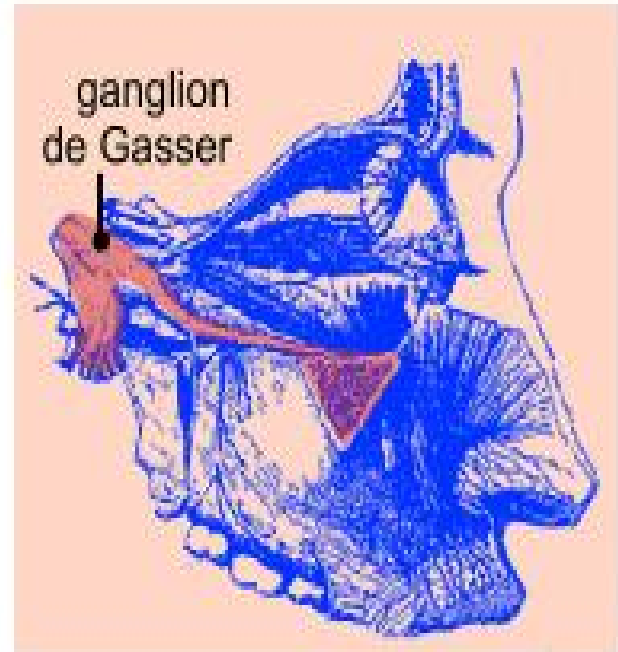
3. Réactivation



Les ganglions nerveux sensitifs

2 types

Ganglions
crâniens



Ganglions
rachidiens
ou
spinaux

HSV : le cycle biologique

1. primo-infection

réplication au site initial de l'infection : peau et muqueuses

contagiosité +++

mais souvent: lésions atypiques, asymptomatiques

2. latence

aucune production virale : contagiosité = 0

3. réactivation

reprise de production virale

excrétion symptomatique ou asymptomatique:
contagiosité +

Infection herpétique : classification sérologique

1. primo-infection ou infection primaire

au début des symptômes :

absence d 'IgG HSV-1 et d 'IgG HSV-2

→ isolement de HSV-1 ou HSV2

Infection herpétique : classification sérologique

2. infection initiale non primaire

au début des symptômes :

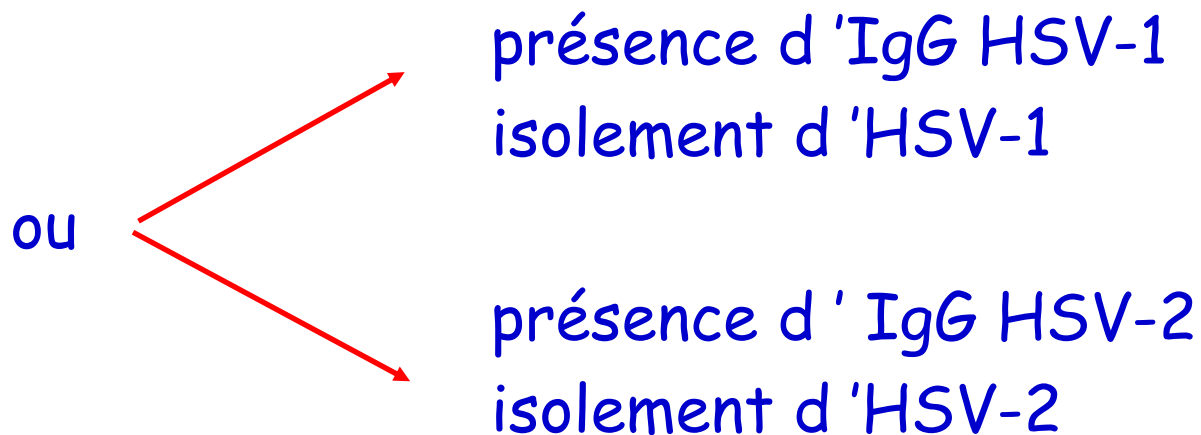
{ présence d 'IgG HSV-1
{ absence d 'IgG HSV-2

→ isolement de HSV-2

Infection herpétique : classification sérologique

3. récurrence, réactivation ou réinfection

au début des symptômes



Infections HSV-1

* gingivo-stomatite



récurrence



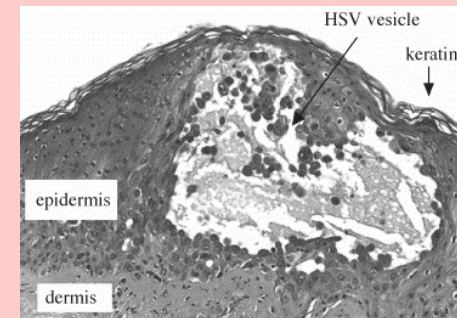
* panaris herpétique



* herpes gladiatorum



histologie

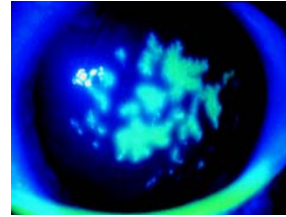


<http://atlases.muni.cz/atlas-en/main+nenadory+bullous.html#herp+herpesimp>

Infections HSV-1

Bénignité ?

* kérato-conjonctivite
1ère cause de cécité infectieuse



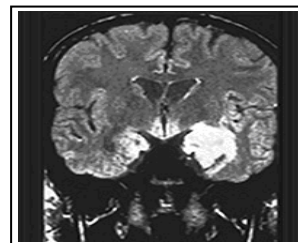
* Sd Kaposi-Juliusberg ou
eczema herpeticum
pronostic vital



* herpes néonatal
pronostic vital



* porte d'entrée vers SNC
pronostic vital ou fonctionnel



Infections HSV-1

- c/o immunodéprimés :
 - sévérité et fréquence des récurrences
 - mucite
 - oesophagite
 - pneumonie
 - hépatite cytolytique aiguë (virémie)

Infections HSV-2

- Herpès génital
 - primo-infection premier contact avec HSV
 - infection initiale non primaire protection relative AC HSV-1
 - récurrences

formes symptomatiques ou **excrétion** génitale **asymptomatique**

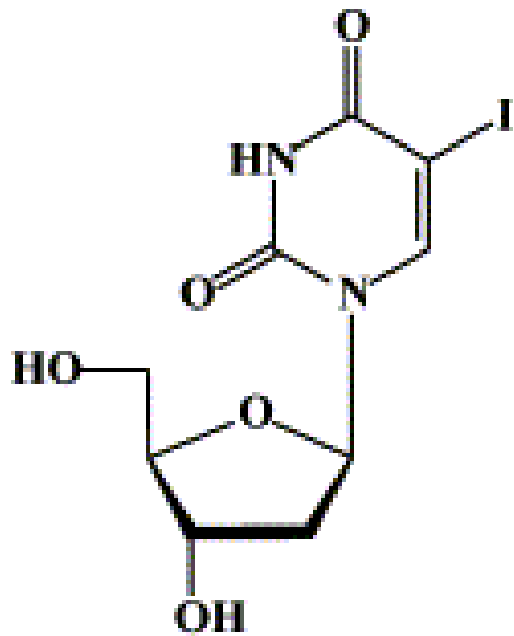
- Complications
 - méningites, méningo-radiculites
 - hépatite chez la femme enceinte (virémie)
 - fréquence et sévérité des récurrences c/o immunodéprimé

Infections HSV-2

- Herpès néo-natal :
 - *in utero* 5 %
 - *per partum* 85 %
 - *post partum* 10 %
- infection limitée « peau bouche œil » : J 0 - J 15
- infection disséminée : virémie (foie, poumon, cerveau): J 0- J 15
- encéphalite isolée (J 15 - J 30)

Médicaments anti herpes simplex

Idoxuridine

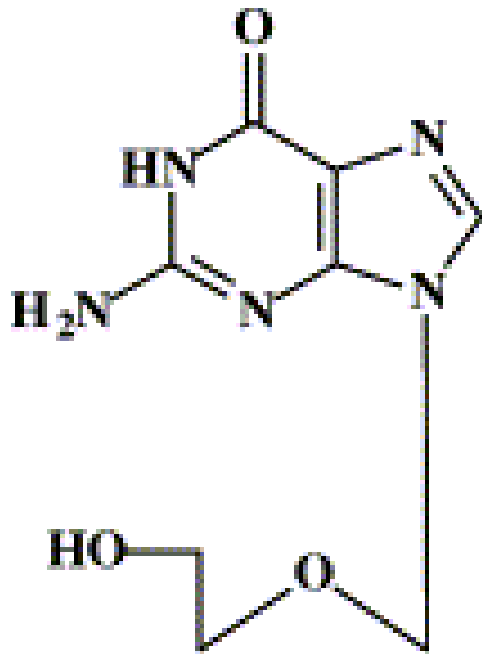


Idoxuridine

5-iodo-2'-deoxyuridine
IDU, IUdR

spectre d'action : HSV-1, HSV-2, VZV
mécanisme d'action : incorporation
dans l'ADN après 3 phosphorylations
indications : kératite
administration : topique

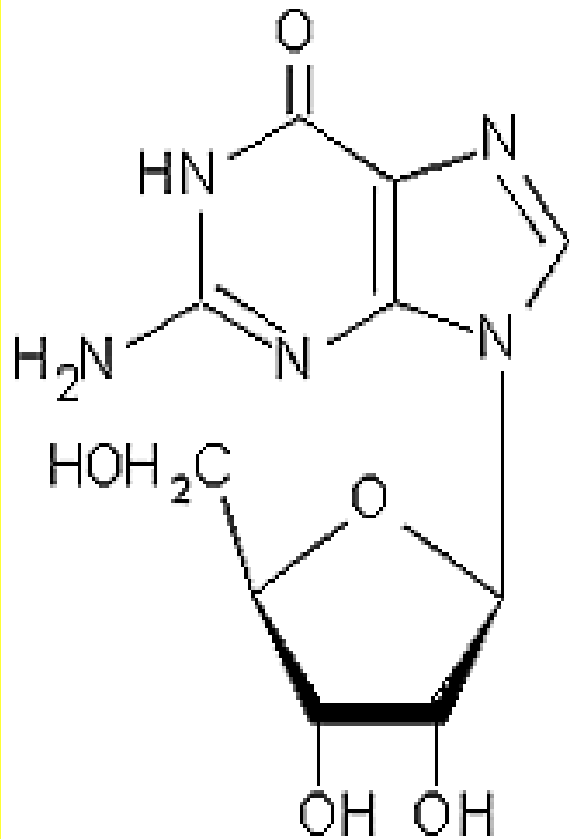
Aciclovir



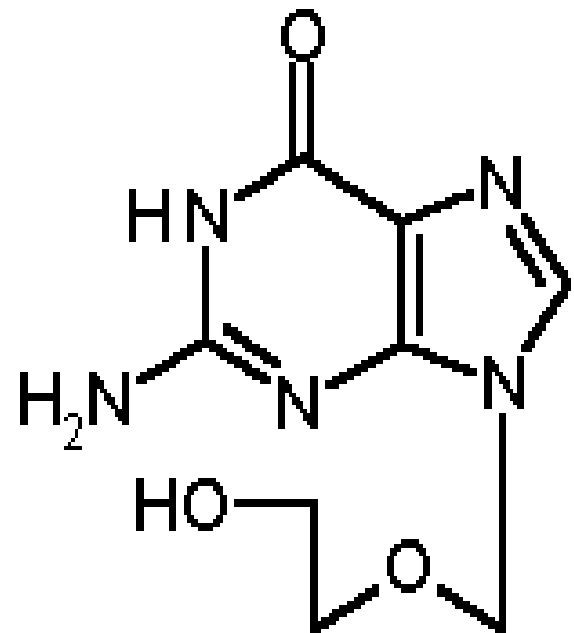
Aciclovir

9-(2-hydroxyethoxymethyl) guanine
acycloguanosine
acyclovir
aciclovir
Zovirax[®]

Aciclovir

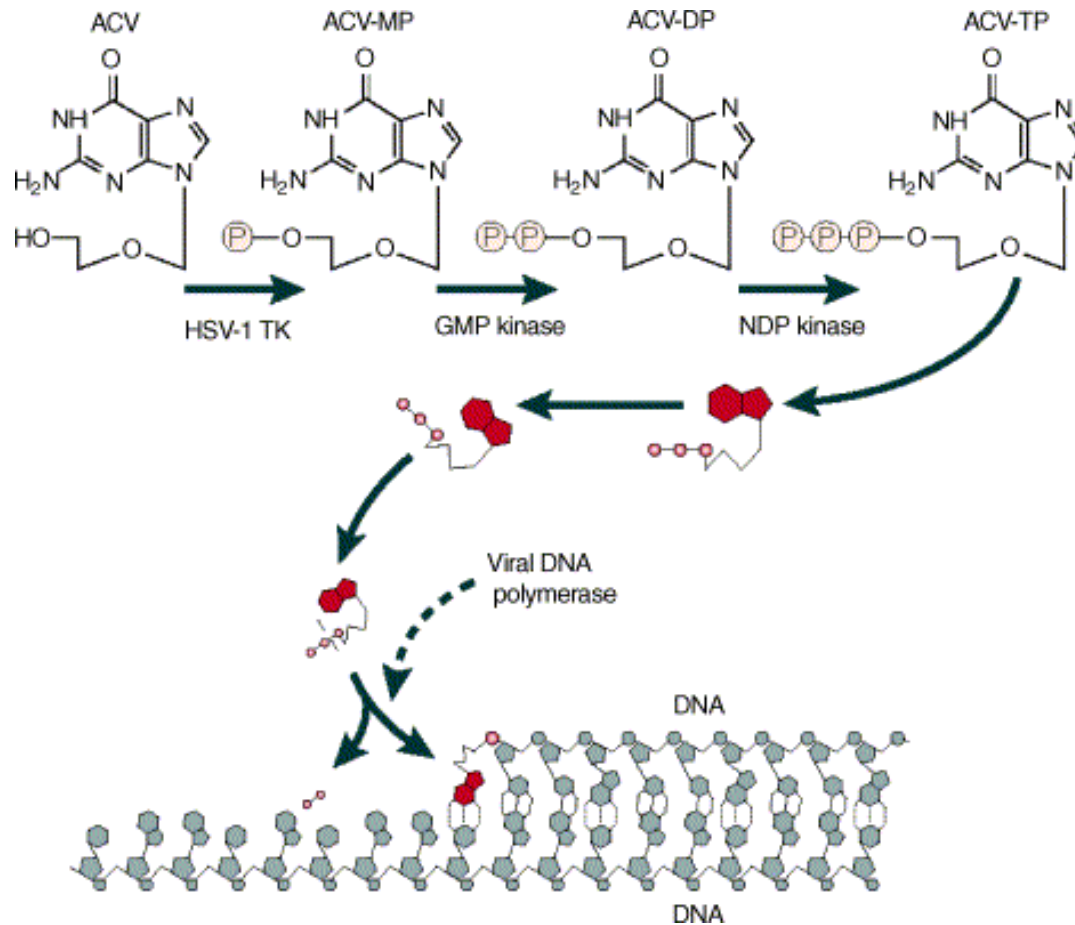


guanosine



aciclovir :
acycloguanosine

Mécanisme d'action



Mode d'emploi

- Indications

- * infections HSV-1 et HSV-2 cutanées, muqueuses
systémiques, neuroméningées

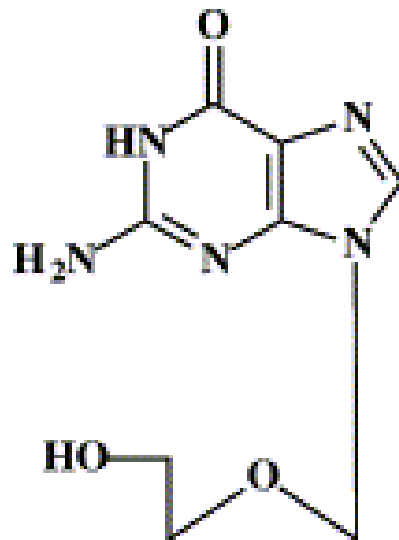
- Administration

- * orale 1 000 mg/ j hsv cutanéomuqueux

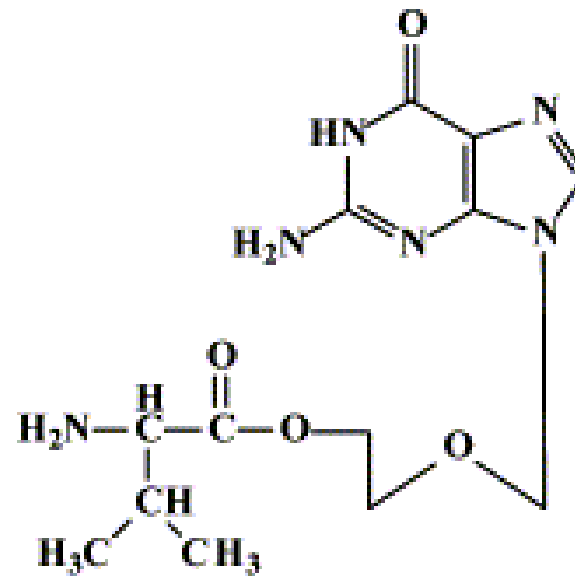
- * intra-veineuse encéphalite
forme sévère (systémique)

- * topique crème ophtalmique 3% herpes oculaire
crème 5 % herpes labial

Valaciclovir



Acyclovir



Valaciclovir

L-valine ester de l'aciclovir
valaciclovir
Zelitrex[®], Valtrex[®]

Mode d'emploi

- Mécanisme d'action : idem aciclovir
- Indications : celles de l'aciclovir oral
 - * infections HSV-1 et HSV-2 cutanées, muqueuses

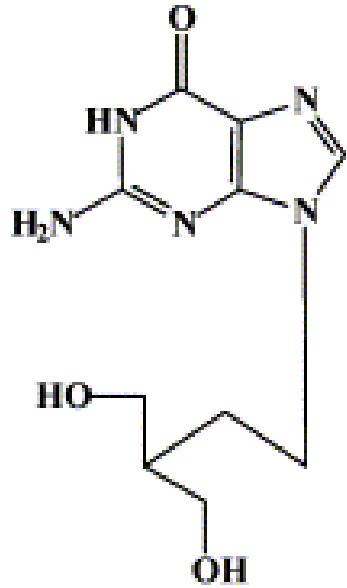
- Administration

- * orale

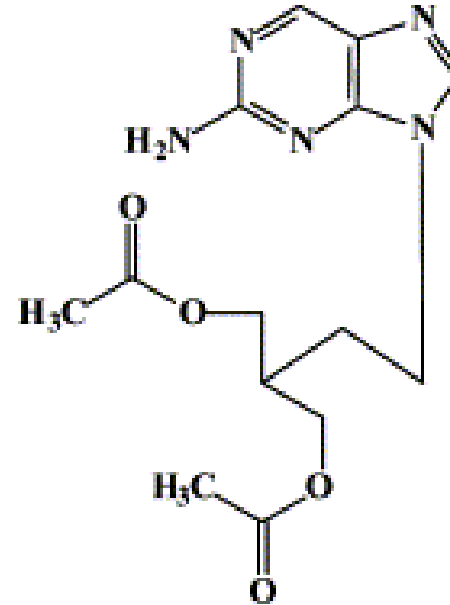
- 1 000 mg/ j

- hsv cutaneo-muqueux

Penciclovir-Famciclovir



Penciclovir



Famciclovir

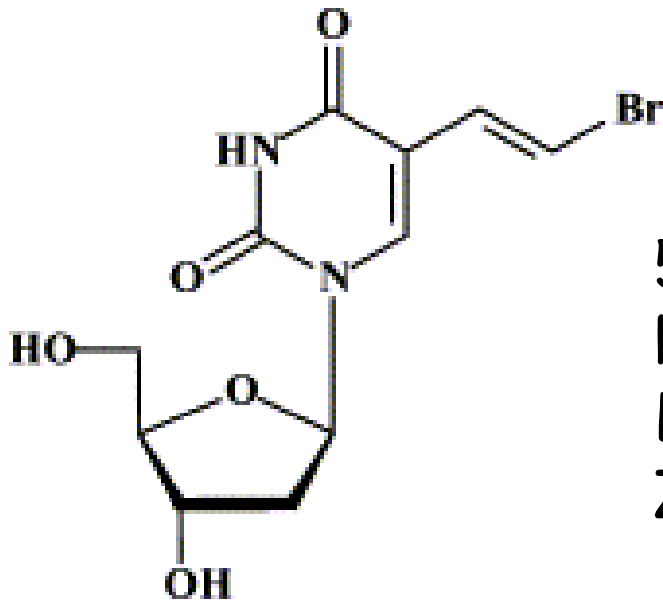
9-(4-hydroxy-3-hydroxymethylbut-1-yl) guanine
penciclovir PCV
Denavir[®], Vectavir[®]

topique : herpes cutané

diacetyl ester du 9(...)6-deoxyguanine
FCV
Famvir[®]

pro-drogue orale du PCV

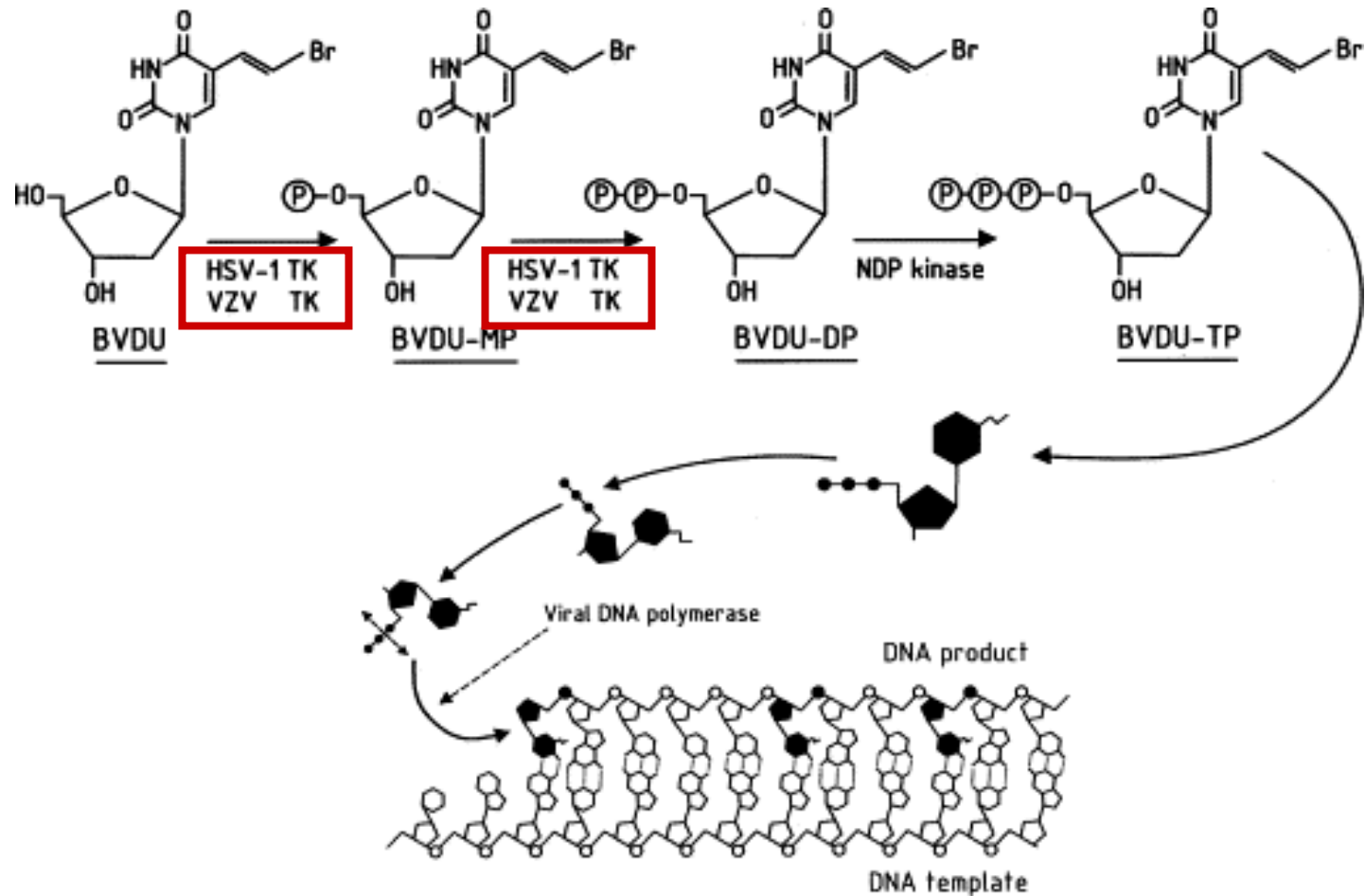
Brivudine



Brivudin

5-(2-bromovinyl)-2'-deoxyuridine
bromovinyldeoxyuridine
BVDU
Zostex[®]

Mécanisme d'action



Mode d'emploi

- Indications

- * *infections HSV-1* cutanées, muqueuses (kératite, herpes labial)
- * infections VZV zona

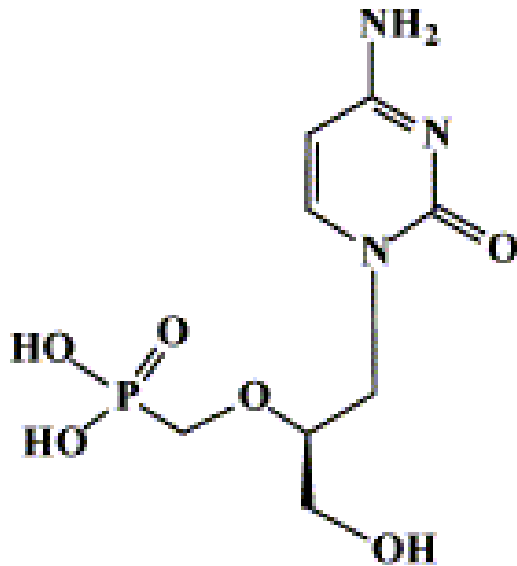
- Administration

- * orale 125 mg/ j zona
- * topique crème ophtalmique 0,1-0,5% herpes oculaire
crème 5 % herpes labial

- Effets secondaires

peut être converti par thymidine phosphorylase en BVU
BVU inhibiteur puissant de dihydropyrimidine dehydrogénase (DPD)
DPD dégrade thymine et uracil, et 5-fluoro-uracil (↑toxicité de 5FU)

Cidofovir



Cidofovir

S-1-(3-hydroxy-2-phosphonyl-methoxypropyl)cytosine

HPMPC

CDV

Vistide[®]

spectre d'action : [herpesvirus](#), papilloma-polyoma-adeno-poxvirus

Mode d'emploi

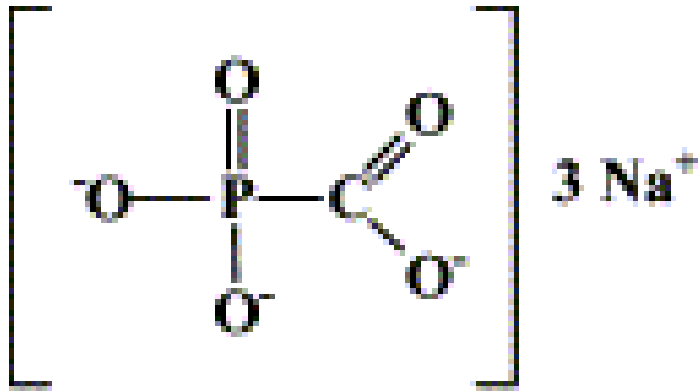
- Indications

- * infections CMV rétinite des immunodéprimés
- * infections HSV résistantes (TK-défectif)

- Administration

- * intra-veineuse 5 mg/kg/semaine pdt 2 semaines
5mg/kg 1 semaine sur 2
- * nécessité d'une hydratation suffisante et administration de probénécide pour limiter la néphrotoxicité

Foscarnet



trisodium phosphonoformate
foscarnet sodium
Foscavir[®]

Foscarnet

Mode d'emploi

- Mécanisme d'action

analogue de pyrophosphate

interfère avec la liaison pyrophosphate - ADN polymérase

- Indications :

- * rétinite CMV des immunodéprimés

- * infections HSV-VZV résistantes des immunodéprimés

- Administration

- * intra-veineuse

180 mg/kg/j

120 mg/kg/j

induction dans rétinite CMV

entretien CMV

traitement HSV-VZV

Mesure de la résistance phénotypique aux anti-viraux

Evaluation *in vitro*

concentration d'une drogue anti-virale qui inhibe 50 ou 90% de la croissance virale en culture (CI50 ou CI90)

test de réduction de plages : « gold standard »

fastidieux

nombreux contrôles nécessaires

souches sensible et résistante au traitement

souche virale du patient avant traitement

Définition de la résistance *in vitro* :

CI50 > cut-off défini pour chaque virus et chaque drogue

CI50 > 3 à 5 fois la valeur CI50 du virus sensible avant traitement

Inconvénients

- * laborieux, consomme beaucoup de temps
- * variabilité : type de cellules, inoculum, éventail de concentrations de drogues
- * manque de sensibilité pour déceler population résistante minoritaire dans une population hétérogène
- * risque de contre-sélectionner le sauvage au cours des passages initiaux du virus en culture en l'absence de traitement

Avantages

- * indispensable pour évaluer la sensibilité à de nouvelles drogues
- * indispensable pour corréler résultats IC 50 à des mutations spécifiques

Méthodes génotypiques

Evaluation *in vivo*

Détection directe des mutations conférant la résistance à partir des fluides biologiques (PCR puis séquençage)

nécessité de connaître la séquence avant traitement
d'avoir une base de données de souches sensibles

Inconvénients

différencier les simples variants = polymorphismes
des mutants résistants

Avantages

rapidité
possibilité de déceler une population mixte à un codon donné
avec une représentativité de 10%

Résistance de HSV

HSV

chez sujets immunocompétents :

01 - 0.6 % des isolats HSV ont phénotype résistant ($CI_{50} \geq 8.8 \mu M$)
(reflet de la survenue de mutants TK déficients dans population virale)

chez sujets immunodéficients :

4 - 15 % des isolats HSV ont phénotype résistant

Facteurs de survenue : sévérité de l'immunodépression
usage prolongé de l'acyclovir

Mécanismes de résistance à l'acyclovir

1. déficit total d'activité TK
2. production ou activité TK diminuée
3. activité TK altérée : ne reconnaît plus l'acyclovir
4. activité DNA pol altérée

Méthodes d'analyse de l'activité TK :

1. incorporation de IdC (iododéoxycytidine) et thymidine dans cellules infectées par autoradiographie des plaques
2. expression de la TK virale dans bactéries dépourvues de TK puis mesure de la réduction des colonies en présence de FUdR (analogue de nucléoside)

Caractérisation génotypique des mutants résistants : TK

HSV

50% des souches ACV Rés

insertion-délétion nucléotides, dans homopolymères G - C

décalage cadre lecture : TK tronquée, activité TK diminuée

« hot-spots » de mutation permettent évasion virale et pathogénicité

50% des souches ACV Rés

mutations ponctuelles dans l'un des 3 sites catalytiques

produisent les trois phénotypes de résistance

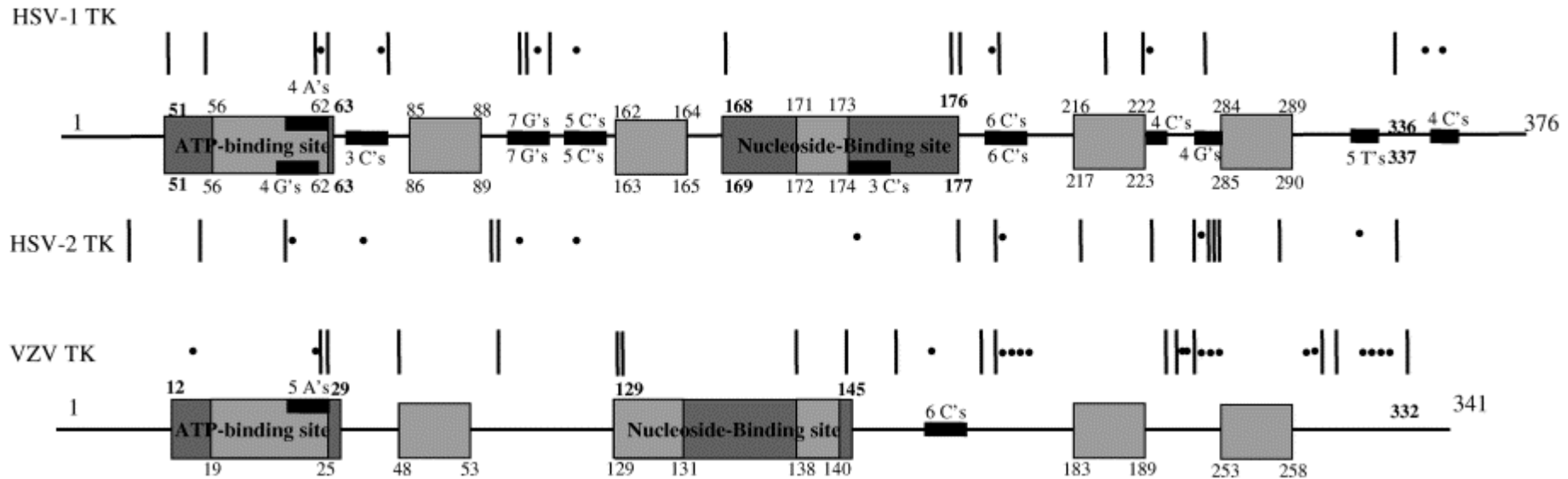
autres mutations dans des régions non conservées

souches PCV Rés

mutations ponctuelles

résistance croisée complète entre ACV et PCV

Diagramme des mutations TK HSV et VZV



Caractérisation génotypique des mutants résistants : DNA pol

DNA pol = cible de toutes drogues anti-virales anti-HSV : résistances croisées + impératif : conservation de l'activité fonctionnelle

majorité des mutations : régions II et III (résistance ACV et pyrophosphate)

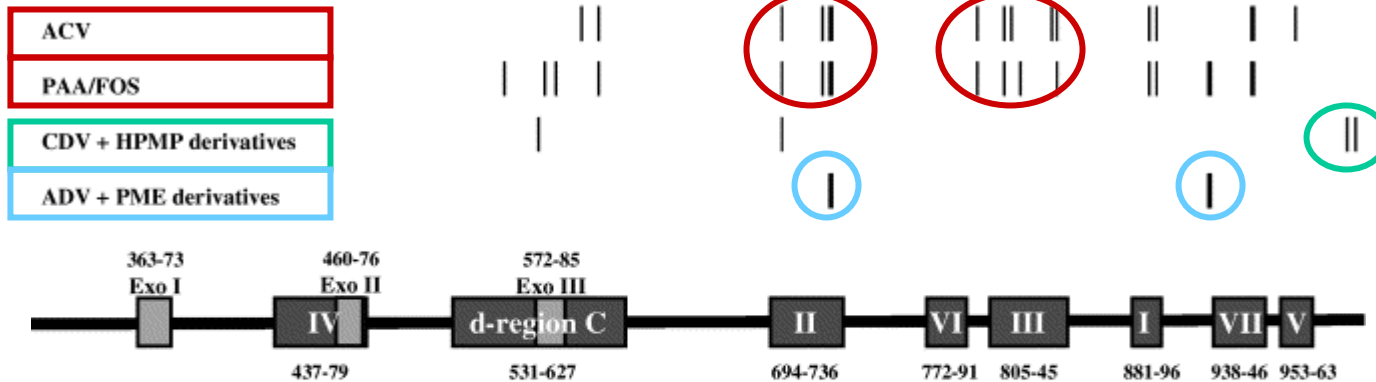
région I : essentielle pour la fonction (motif YGDTDS conservé +++)

observation des mutations de résistance donne indications sur le mode d'action des drogues anti-virales :

ex : résistances croisées ADV et FOS : même site d'action ?
 CDV : alternative pour résistants FOS

Diagramme des mutations DNA pol HSV

Resistance phenotype for HSV-1:



Resistance phenotype for HSV-2 (I) and VZV (i):



Réactivation des mutants TK - Pol

Virus	Réplication en périphérie (%)	Réactivation de latence (%)
sauvage	100	70-100
TK -	10-100	0
TK partielle	20-100	10-100
TK altérée	100	50-100
Pol altérée	20-100	50-100

Prise en charge des infections
herpétiques

Gingivo-stomatite HSV-1

Clinique

primo-infection asymptomatique (2/3)

GVS : enfant < 4 ans

« lésions buccales, muqueuse gingivale, langue
fièvre, gg cervicaux, dysphagie »



Traitement curatif

Aciclovir oral : le plus tôt possible
15mg/kg (maximum 200mg) x 5 / 5j

ACV IV : si infection grave, ou dysphagie

Traitement symptomatique

H₂O, anesthésiques, bains bouche, antipyrétiques...

Prévention

pas de baisers si lésions HSV !

Prophylaxie anti-virale

ex : crèche...essais publiés : 30-60 mg/kg/ 7j

Herpes oral récurrent

Traitement épisodique aigu

traitements topiques actifs, non recommandés

traitements voie orale actifs, seuls recommandés

aciclovir oral	200-400 mg x 5 / 5j
----------------	---------------------

famciclovir	500mg x 3 / 5 j
-------------	-----------------

traitement immédiat dose unique

valaciclovir	2000 mg x 2 / 1 j
--------------	-------------------

famciclovir	1500 mg dose unique
-------------	---------------------

Traitement au long cours à visée suppressive

aciclovir oral	400 mg x 2 / j
----------------	----------------

valaciclovir	500 mg / j
--------------	------------



Eczema herpeticum

Sd de Kaposi-Juliusberg

soit primo-infection, soit réactivation
extension de HSV à peau atopique
formes cliniques variables

forme modérée

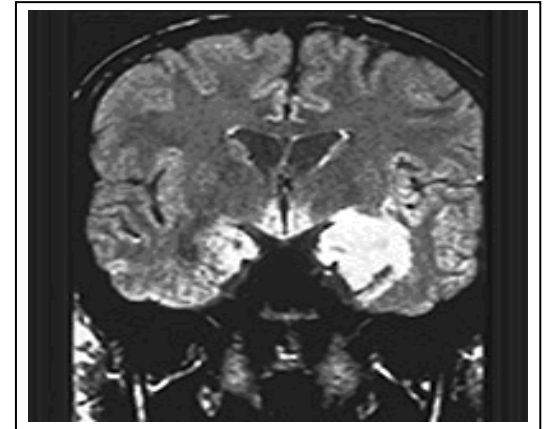
aciclovir 200 mg x 5 / 5 j

forme disséminée (virémie), atteinte organes profonds

aciclovir 15 mg / kg / j pdt 10 j



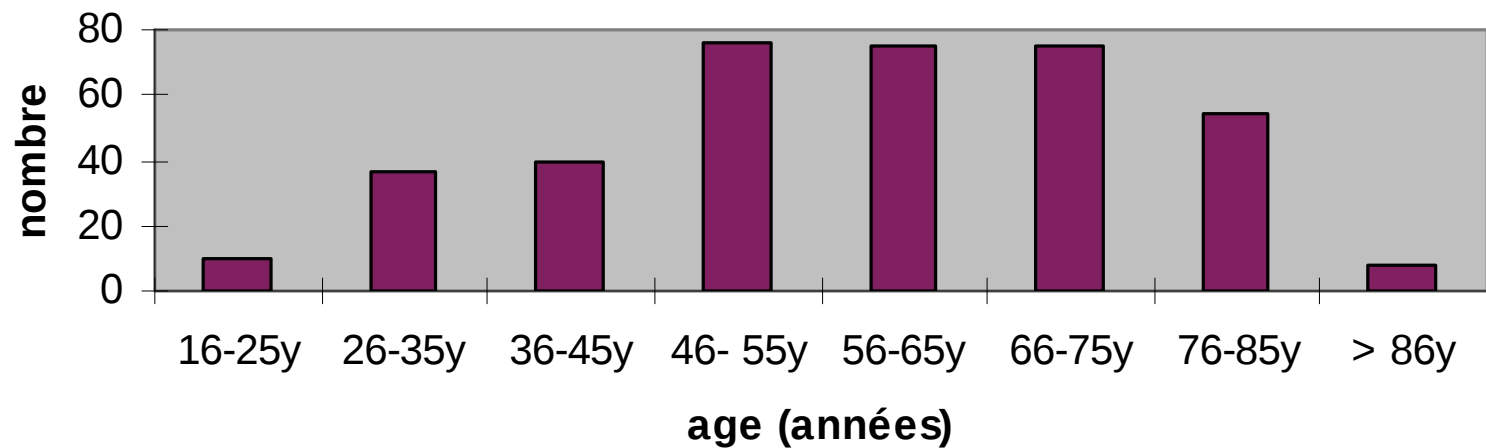
Encéphalite herpétique



- **Epidémiologie**
 - incidence : 1-4 /million/an
 - terrain : tous âges
 - survenue soit lors de la primo-infection (cas le plus fréquent chez l'enfant)
soit chez des sujets déjà porteurs d'anticorps (2/ 3 cas adultes)
réactivation , ou réinfection exogène ?
- **Pronostic**
 - dépend de la précocité de mise en route du traitement anti-viral
- **En pratique**
 - urgence diagnostique et thérapeutique
Aciclovir IV : 10-20 mg/kg x3 / 14 à 21 j

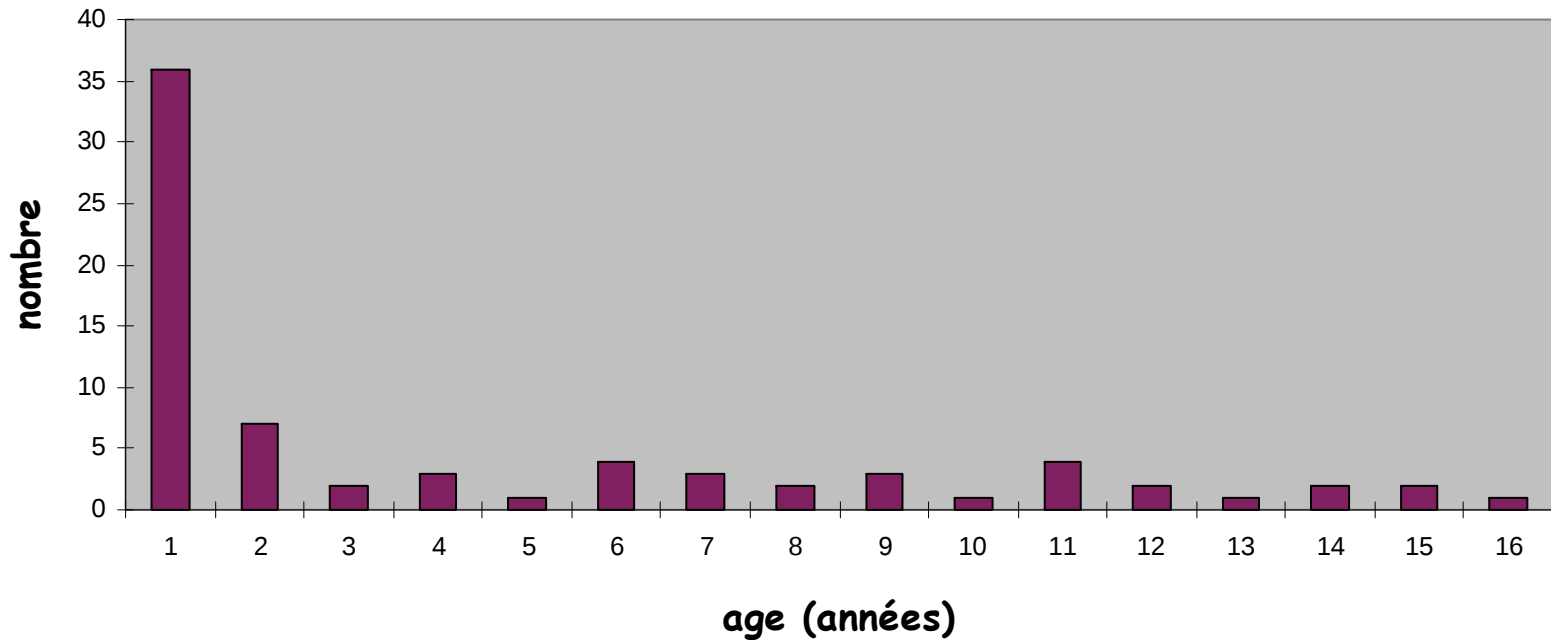
Epidémiologie

Distribution selon l'âge de 375 cas adultes
Virologie St-Vincent de Paul, Paris : 1990-2006



Epidémiologie

Distribution selon l'âge de 75 cas pédiatriques
Virologie St-Vincent de Paul, Paris : 1990-2006



Diagnostic

- Certitude

1. virus *in situ*

2. réponse interféron α et génome viral

LCR précoce

3. synthèse d'IgG spécifiques (oligoclonal)

LCR tardif

- Probabilité ou possibilité

1. présence du virus dans autre compartiment

- porte d'entrée
- virémie
- site d'excrétion

2. séro-conversion vis-à-vis du virus

(2 sérums)

Pièges du diagnostic virologique

Que penser si PCR négative ?
 $\pm$ IFN alpha < 2 u.i. / ml

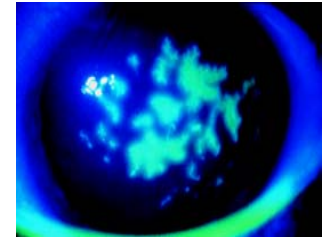
1. LCR précoce
résultats significativement corrélés à < 10 cell/ml , protéinorachie normale
2. LCR prélevé après traitement aciclovir
3. LCR contient inhibiteurs (sang)

Que faire pour confirmer le diagnostic ?

1. évaluer les arguments non virologiques
2. si doute persiste :
 - refaire PCR sur 2^e LCR (avant J5)
 - faire sérologie HSV IgG + IgM (sérum précoce, tardif)
 - rechercher primo-infection +++
3. considérer le diagnostic d'encéphalite herpétique jusqu'à preuve du contraire

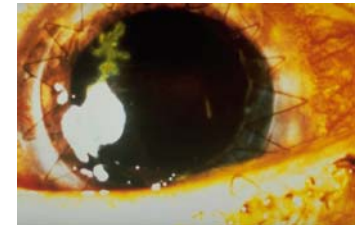
Herpès oculaire

1. Kératites, uvéites



réurrences => 1 ère cause de cécité infectieuse dans pays industrialisés

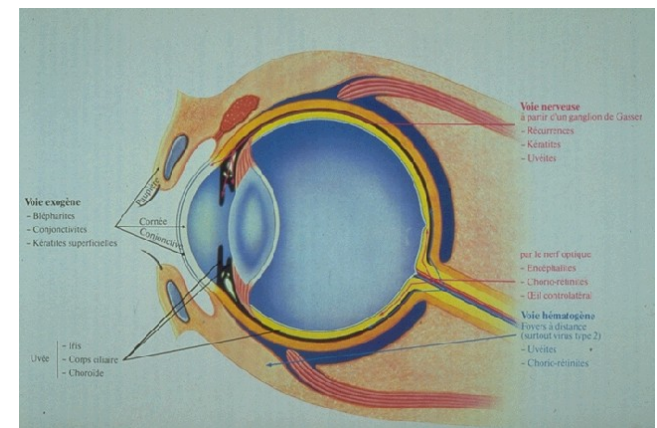
greffe de cornée n'élimine pas risque de récurrence



2. Rétinite nécrosante

voie d'accès : SNC ???

cas d'encéphalite suivis de rétinite



Herpes génital

	<u>Premier épisode</u>	<u>Récurrence</u>	
	mg 7-10 jours	épisodique (mg x j)	continu (mg /j)
Valaciclovir	1000 x 2	500 x 2 (5j) 1000 (5j)	500* 1000
Aciclovir	400 x 3 200 x 5	400 x 3 800 x 2 200 x 5	400 x 2

Méningites herpétiques

- rares (< 5% méningites)
- dues à HSV-2
 - primo-infection génitale HSV-2
 - récurrences
 - isolées sans atteinte génitale décelable
 - méningites récidivantes (Sd de Mollaret)
 - radiculite lombo-sacrée
 - myélite
- physiopathogénie
 - extension loco-régionale à partir de réplication gg sacrée
- **diagnostic**
 - **y penser : rechercher infection génitale**
 - LCR : formule lymphocytaire « pure » (jusqu'à 500 / mm³)
 - **PCR : ADN HSV-2**
- traitement ?

Herpes néo-natal : voies de transmission

- 5% *in utero*
- 85 % *passage de filière génitale*
60 à 80 % aucun ATCD HSV
maternel ni paternel
- 10 % *post-partum*
entourage

Transmission verticale

Type d'infection	Transmission
Infection primaire	35-80 %
Infection initiale génitale non primaire	30%
Infection récurrente	0-5%

Infection herpétique néo-natale

1. forme cutanéomuqueuse

J0-J10

forme limitée à la « périphérie »
vésicules +++

diagnostic facile : culture ou PCR

pas de virémie

pas d'atteinte neuro-méningée

bon pronostic

risque de récurrences +++ 1ère année de vie



(sérum HSV-)

(LCR HSV-)

Infection herpétique néo-natale

2. forme disséminée

J 0-J 7

sepsis sans cause bactérienne

virémie +++

hépatite cytolytique fulminante

pneumonie

encéphalite diffuse

pronostic catastrophique : mortalité élevée

seul recours : penser à HSV pour traiter tôt

diagnostic facile : PCR HSV sur sérum

Infection herpétique néo-natale

3. forme neurologique

après J15

encéphalite focale (idem enfant plus grand ou adulte)

troubles neurologiques + fièvre

diagnostic facilement évoqué (PCR HSV sur LCR)

*absence d'éléments d'anamnèse évocateurs de HSV

pronostic mauvais

mortalité élevée

morbidity élevée si survie

Infection herpétique néo-natale

catégorie	%	mortalité	morbidité
forme cutanéomuqueuse J 0-J 10	20	0	
forme disséminée J 0-J 7	40	90%	>90%
encéphalite > J 15	40	30%	50 - 67 % ?

Signes évocateurs

vésicules peau, muqueuses

fièvre (hypothermie) sans cause bactérienne

hépatomégalie

ictère

hépatite → enzymes hépatiques

anomalies de coagulation, CIVD

pneumonie, DR

troubles du tonus, de la conscience, convulsions

Prise en charge de la femme enceinte : recommandations IHMF-ANAES

Diagnostic de HSV génital pendant grossesse

- * interrogatoire
- * preuve virologique indispensable si
jamais de diagnostic, lésions le dernier mois
- * culture et sérologie spécifique de type
(sérum stockés)

Récurrences HSV pendant la grossesse

incidence = 0,6 - 4%

excrétion herpétique en cours de grossesse
non prédictive de l'excrétion au moment du travail

recherche systématique avant l'accouchement:

→ aucun intérêt

Prise en charge du nouveau-né (IHMF)

Naissance par voie basse, 1er épisode HSV génital c/o mère

1. prélever : oropharynx, toute lésion suspecte
serum, LCR
naissance / 36 à 48 h premières heures

2. traiter : ACV prophylactique
60 mg/kg/j IV-14 jours

si sérum ou LCR positif
traitement IV - 21 jours

3. penser à prélever sérum tardif : séro-conversion ?

Prise en charge du nouveau-né (IHMF)

Naissance par voie basse, HSV génital récurrent c/o mère

surveiller jusqu'à J 30

avertir parents des signes d'infection

prélever si signe d'infection

traiter	infection périphérique	14 jours IV
	infection centrale	21 jours IV

pas de traitement prophylactique

Prise en charge du nouveau-né (IHMF)

Prise en charge d'un sepsis : penser à HSV
diminuer délai au traitement

interrogatoire

HSV maternel

clinique

vésicule, hépatomégalie,
convulsions

biologie

enzymes hépatiques

virologie

périphérie, sérum, LCR

traitement empirique à discuter